

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09370

研究課題名(和文) クローン病再燃予測システムの開発

研究課題名(英文) Development of the prediction system for relapse in Crohn's disease

研究代表者

大塚 和朗 (Ohtsuka, Kazuo)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：00338443

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：炎症性腸疾患であるクローン病は小腸・大腸に難治性の潰瘍病変を有し、出血・狭窄・瘻孔などが生じるためQOLが著しく低下する。そのため、いかに再燃を減少させ健康な小腸を維持できるかがクローン病の予後・QOLの向上に重要なポイントとなる。そこで本研究では、臨床検査及び基礎研究で腸管評価を世界的に先導して開発してきた申請者らが前向き研究にてクローン病の再燃予測因子を探索し、新規再燃分子マーカーを同定することにより臨床検査と複合させた新しい再燃予測スコアを提唱することを目的とする。クローン病患者の病変部と非病変部からオルガノイドを樹立し、マイクロアレイ解析にて病変部特異的発現遺伝子を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

クローン病の再燃メカニズムに着目し、持続刺激における過剰応答からの細胞形質転換を主にヒトの検体、細胞、遺伝子を用いヒトを主眼において進めてきた独創性の高い研究である点に加え、得られた成果により最終的にはクローン病患者での個別医療として「再燃危険度」を評価することで再燃予測を可能にし、「再燃標的オーダーメイド治療」の開発を行うという新たな理論基盤を創出する可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：The Crohn's disease that is one of inflammatory bowel diseases has an intractable ulcer lesion in the small intestine and colon, resulting in the decrease of QOL due to bleeding, stenosis and fistula. Therefore it is important to keep healthy small intestine for the increase of QOL. In this study, I aimed to establish the new revival prediction score based on a new revival molecules marker. I successfully established organoid from the lesion and the non-lesion of the Crohn disease patient, respectively. Finally, I identified a lesion-specific expression gene by microarray analysis.

研究分野：消化器内科学

キーワード：クローン病 小腸オルガノイド 再燃予測 病態解明

1. 研究開始当初の背景

炎症性腸疾患であるクローン病は小腸・大腸に難治性の潰瘍病変を有し、出血・狭窄・瘻孔などが生じるため QOL が著しく低下する。さらに本疾患は若年発症が多く、本邦では近年患者数が急増していることから社会経済への影響も懸念されている。クローン病治療の問題点として、一旦寛解しても再燃を来し狭窄・瘻孔を生じること、病変部位を切除しても残存小腸から再燃すること、小腸は大腸と異なり全摘出ができないため手術を繰り返した結果、短腸症候群を引き起こすことが挙げられる。炎症性腸疾患のもう一つの代表的な疾患である潰瘍性大腸炎は病変が大腸のみに限局するため最終手段として大腸を全摘出することで完治することが可能であるが、クローン病では小腸を全摘出することは致命的である。そのため、いかに再燃を減少させ健康な小腸を維持できるかがクローン病の予後・QOL の向上に重要なポイントとなる。

そこで、申請者の大塚は小腸病変の評価法を向上させるため、シングルバルーン内視鏡 (SBE) の開発に携わり製品として完成させており (Dig. endosc. 2008) 臨床現場での使用を可能とすることで小腸観察の汎用化に貢献した。これまで、約 300 症例のクローン病患者の小腸内観察を行ったところ、臨床的に寛解状態である患者でも小腸内に病変が存在することを発見した。一方分担者の土屋・渡辺は MRI の小腸画像診断に着手しており、MR entero-colonography (MREC) にてクローン病小腸病変の描出に成功し、内視鏡所見と同様に臨床的に寛解状態の患者においても深部小腸内の病変を画像診断することを可能とした (IBD 2013)。近年、世界的にもクローン病の治療ゴールは臨床的寛解ではなく、粘膜治癒を目指すことが提唱されていることより、臨床寛解患者に残存する小腸病変の評価が非常に重要であることを示唆している。そこで、申請者は小腸病変評価法をさらに発展させ、SBE と MREC の所見を比較検討することにより、クローン病深部小腸の病変評価法を確立した (Gastroenterol. 2014, IBD 2015) (右図)。興味深いことに深部小腸病変を認めない患者は、その後の再燃が有意に少ないことを発見したことから (投稿中)、深部小腸病変の有無が再燃予測因子として既存の臨床症状スコア (CDAI)、炎症反応 (CRP) よりも感度の高い優れたシステムであることが期待できる。

しかしながらクローン病の再燃メカニズムが不明であることから、再燃メカニズムに直結する分子マーカーを同定することにより、分子マーカーを含めた再燃予測モデルを構築することが再燃予防を念頭に置いた治療方針の決定、QOL の向上につながると着想した。そこで、分担者の土屋・渡辺は以前より深部小腸の構造制御機構の解析を進めており、内視鏡生検検体からヒト全長小腸の構造制御機構を世界で初めて明らかとする (J. Gastroenterol. 2011) など分子メカニズムの解明を進めてきており、既にクローン病における深部小腸のバリアー破綻機構を明らかとした (IBD 2016)。さらに、世界で初めてマウス大腸上皮細胞の初代培養に成功しており (Nature Med. 2012) 現在では内視鏡生検検体からヒト小腸、大腸上皮細胞の初代培養も既に確立している。以上より、クローン病深部小腸の臨床及び基礎的アプローチを融合させることにより、全く新しい概念から再燃分子マーカーを同定することで、新規再燃予測モデルを構築できると着想した。

2. 研究の目的

本研究においては、1) 深部小腸生検検体における再燃分子マーカーの探索、2) 深部小腸初代培養における再燃評価システムの構築、3) 分子マーカーと臨床検査を融合した新規再燃予測システムの構築、を中心課題に据えクローン病再燃機構の解明、再燃予測モデルの構築を目的とした。

3. 研究の方法

独自に開発した MREC と小腸内視鏡 (SBE) を臨床的寛解状態のクローン病患者に施行し、深部小腸を独自のスコアリングにて評価する。同時に SBE により深部小腸の粘膜生検を行い、DNA/RNA 抽出による網羅的遺伝子発現探索、免疫染色による組織評価、初代培養による細胞形質評価を可能とする。50 名の患者を対象として 1 年間の前向き研究により、再燃した患者と寛解を維持した患者の 2 群に分ける。2 群間で有意に差のある分子マーカー・初代培養細胞形質を網羅的に探索し、有意所見を抽出することで再燃予測の感度・特異度の高いスコアリングを確立する。臨床スコア (SBE+MREC) と分子マーカースコアを複合し、より精度の高い予測システムを構築する。最終的にはスコアの簡略化・再燃分子を標的とした新規治療薬の開発まで行う。

4. 研究成果

- (1) 深部小腸生検検体における再燃分子マーカーの探索
再燃マーカー候補遺伝子の検討

事前の深部小腸マイクロアレイにおいて健常者の深部小腸と比較検討を行い、有意に発現が異なる遺伝子を2個選定した。1つは抗菌物質の human defensin-6 (HD6) であり、もう1つは酸化ストレス関連因子の Dual oxidase 2 (Duox2) である。

・HD6 はクローン病患者で有意に発現が低下しており、免疫染色にて HD6 陰性腺管を認めることからバリアー能破綻が示唆された。クローン病患者において、深部小腸の HD6 発現を解析し、健常者と比較して発現の高低で2群に分割し、1年間の経過観察により HD6 発現低下と再燃の関連性を評価した。

・Duox2 はクローン病で有意に発現が上昇している。小児発症クローン病患者で多く認められることから、発症・再燃と深く関わることが示唆されている。酸化ストレス関連遺伝子であることから、ROS の評価と合わせて再燃との関連性を評価した。

クローン病深部小腸生検検体を用いた網羅的遺伝子発現解析

採取した生検検体は RNA later にて保存する。1年後再燃群と寛解維持群の中から5名ずつ選択し、RNA と DNA を同時に抽出する。マイクロアレイにて網羅的遺伝子発現解析を行い、再燃群にて有意に発現が高い遺伝子群を抽出した。候補遺伝子群を50名の検体を用いて RT-PCR にて検証し、2群間で有意に発現差のつく遺伝子をマーカーとして選定した。

(2) 深部小腸初代培養における再燃評価システムの構築

初代培養細胞における炎症応答評価システムの構築

深部小腸からの生検検体から、上皮細胞を単離しマトリゲルに包埋の後3次元にて培養を行う。炎症応答を下記の項目で評価した。

・ Toll like Receptor (TLR) Family、TNF- レセプター、IL-6 レセプターの発現及び局在

・ IL-8 などの炎症応答遺伝子発現及び NFκB シグナル活性評価

・ TLR リガンド及び TNF-、IL-6 を添加した際の炎症応答遺伝子の発現上昇率

初代培養細胞の酸化ストレス評価システム

炎症応答と同様、酸化ストレスの評価を行う

・ 酸化ストレス関連遺伝子 Duox2, Duoxa2, Nox1 の発現

・ CellROX®を用いて ROS を可視化し、蛍光顕微鏡で観察して定量化を行った。

(3) 分子マーカーと臨床検査を融合した新規再燃予測システムの構築

独自に深部小腸のクローン病病変評価スコアリングを構築した。(I.B.D. 2015)

・ 内視鏡スコア - 深部小腸 SES-CD

・ MREC スコア - 深部小腸 MaRIA score

以上のスコアを複合し、臨床検査スコアとして1年後の再燃との関連性を評価した。初年度に抽出した候補遺伝子群の中から、機能評価によりマーカーとなる遺伝子を選定し、分子マーカースコアを設定した。初代培養評価システムを用いて再燃との関連性を検討し、再燃との感度・特異度の高いスコアリングシステムを構築する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takenaka Kento, Fujii Toshimitsu, Suzuki Kohei, Shimizu Hiromichi, Motobayashi Maiko, Hibiya Shuji, Saito Eiko, Nagahori Masakazu, Watanabe Mamoru, Ohtsuka Kazuo	4. 巻 -
2. 論文標題 Small Bowel Healing Detected by Endoscopy in Patients With Crohn's Disease After Treatment With Antibodies Against Tumor Necrosis Factor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2019.08.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akiyama Shintaro, Ohtsuka Kazuo, Mochizuki Mayumi, Watanabe Mamoru, Hashiguchi Masayuki, Kanai Takanori	4. 巻 34
2. 論文標題 Long term effect of NUDT15 R139C on hematologic indices in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1751 ~ 1757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14693	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Motobayashi Maiko, Matsuoka Katsuyoshi, Takenaka Kento, Fujii Toshimitsu, Nagahori Masakazu, Ohtsuka Kazuo, Iwamoto Fumihiko, Tsuchiya Kiichiro, Negi Mariko, Eishi Yoshinobu, Watanabe Mamoru	4. 巻 34
2. 論文標題 Predictors of mucosal healing during induction therapy in patients with acute moderate to severe ulcerative colitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1004 ~ 1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14565	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitazume Yoshio, Fujioka Tomoyuki, Takenaka Kento, Oyama Jun, Ohtsuka Kazuo, Fujii Toshimitsu, Tateisi Ukihide	4. 巻 212
2. 論文標題 Crohn Disease: A 5-Point MR Enterocolonography Classification Using Enteroscopic Findings	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Roentgenology	6. 最初と最後の頁 67 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2214/AJR.17.18897	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawamoto Ami, Nagata Sayaka, Anzai Sho, Takahashi Junichi, Kawai Mao, Hama Minami, Nogawa Daichi, Yamamoto Kouhei, Kuno Reiko, Suzuki Kohei, Shimizu Hiromichi, Hiraguri Yui, Yui Shiro, Oshima Shigeru, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Ohtsuka Kazuo, Kitagawa Masanobu, Okamoto Ryuichi, Watanabe Mamoru	4. 巻 13
2. 論文標題 Ubiquitin D is Upregulated by Synergy of Notch Signalling and TNF- in the Inflamed Intestinal Epithelia of IBD Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Crohn's and Colitis	6. 最初と最後の頁 495 ~ 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjy180	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwamoto Fumihiko, Matsuoka Katsuyoshi, Motobayashi Maiko, Takenaka Kento, Kuno Toru, Tanaka Keisuke, Tsukui Yuya, Kobayashi Shoji, Yoshida Takashi, Fujii Toshimitsu, Saito Eiko, Yamaguchi Tatsuya, Nagahori Masakazu, Sato Tadashi, Ohtsuka Kazuo, Enomoto Nobuyuki, Watanabe Mamoru	4. 巻 33
2. 論文標題 Prediction of disease activity of Crohn's disease through fecal calprotectin evaluated by balloon assisted endoscopy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1984 ~ 1989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14310	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Kohei, Murano Tatsuro, Ito Go, Nakata Toru, Fujii Satoru, Ishibashi Fumiaki, Kawamoto Ami, Anzai Sho, Kuno Reiko, Kuwabara Konomi, Takahashi Junichi, Hama Minami, Nagata Sayaka, Hiraguri Yui, Takenaka Kento, Yui Shiro, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Ohtsuka Kazuo, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 53
2. 論文標題 Single cell analysis of Crohn's disease patient-derived small intestinal organoids reveals disease activity-dependent modification of stem cell properties	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1035 ~ 1047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1437-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Kohei, Ishibashi Fumiaki, Kawamoto Ami, Anzai Sho, Kuno Reiko, Kuwabara Konomi, Takahashi Junichi, Hama Minami, Nagata Sayaka, Hiraguri Yui, Takenaka Kento, Yui Shiro, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Ohtsuka Kazuo, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 53
2. 論文標題 Single cell analysis of Crohn's disease patient-derived small intestinal organoids reveals disease activity-dependent modification of stem cell properties	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1035 ~ 1047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1437-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takenaka Kento, Ohtsuka Kazuo, Kitazume Yoshio, Matsuoka Katsuyoshi, Nagahori Masakazu, Fujii Toshimitsu, Saito Eiko, Kimura Maiko, Fujioka Tomoyuki, Watanabe Mamoru	4. 巻 113
2. 論文標題 Utility of Magnetic Resonance Enterography For Small Bowel Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The American Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 283 ~ 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ajg.2017.464	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hosoe Naoki, Ohmiya Naoki, Yano Tomonori, Okita Yoshiki, Araki Toshimitsu, Saruta Masayuki, Ohtsuka Kazuo, CEAS Atlas Group	4. 巻 11
2. 論文標題 Chronic Enteropathy Associated With SLC02A1 Gene [CEAS]-Characterisation of an Enteric Disorder to be Considered in the Differential Diagnosis of Crohn's Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Crohn's and Colitis	6. 最初と最後の頁 1277 ~ 1281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjx068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akiyama Shintaro, Fujii Toshimitsu, Matsuoka Katsuyoshi, Yusuke Ebana, Negi Mariko, Takenaka Kento, Nagahori Masakazu, Ohtsuka Kazuo, Isobe Mitsuaki, Watanabe Mamoru	4. 巻 32
2. 論文標題 Endoscopic features and genetic background of inflammatory bowel disease complicated with Takayasu arteritis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1011 ~ 1017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.13640	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Toshimitsu Fujii, Shuji Hibiya, Chiaki Maeyashiki, Eiko Saito, Kento Takenaka, Maiko Motobayashi, Hiromichi Shimizu, Masakazu Nagahori, Kazuo Ohtsuka, Masayuki Kurosaki, Tsunehito Yauchi, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 Intolerance to 5-aminosalicylate is a risk of poor prognosis in Ulcerative colitis patients
3. 学会等名 ECCO2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹中健人、大塚和朗、渡辺 守.
2. 発表標題 クローン病小腸病変 に対するアプローチ.
3. 学会等名 JDDW2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹中健人、大塚和朗、渡辺 守.
2. 発表標題 当院でのバルーン内視鏡によるクローン病小腸病変評価方法.
3. 学会等名 第95 回日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木康平、大塚和朗、渡辺 守
2. 発表標題 当院でのクローン病に対するシングルバルーン内視鏡
3. 学会等名 JDDW2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹中健人、大塚和朗、渡辺 守
2. 発表標題 クローン病における小腸内視鏡的重症度の検討.
3. 学会等名 JDDW2018
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Ohtsuka K, Takenaka K, Suzuki K, Fujii T, Nagahori M, Matsuoka K, Saito E, Katsukura N, Fukuda M, Araki A, Watanabe M
2 . 発表標題 Usefulness of single-balloon enteroscopy: from a single center 990 experiences.
3 . 学会等名 DDW2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takenaka K, Ohtsuka K, Fujii T, Nagahori M, Saito E, Motobayashi M, Suzuki K, Watanabe M.
2 . 発表標題 Small bowel mucosal healing of Crohn ' s disease treated with anti-TNF antibodies.
3 . 学会等名 FALK symposium (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Fujii T, Kitazume Y, Takenaka K, Kimura M, Saito E, Matsuoka K, Nagahori M, Ohtsuka K, Watanabe M.
2 . 発表標題 Simplified MR enterocolonography Classification Based on Endoscopic Findings for Activity Assessment of Crohn ' s Disease.
3 . 学会等名 UEGW2017 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Fujii T, Matsuoka K, Kimura M, Nagahori M, Watanabe M.
2 . 発表標題 Utility of Magnetic Resonance Evaluation for Small Bowel Endoscopic Healing in Patients with Crohn ' s Disease.
3 . 学会等名 UEGW2017 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 竹中健人、大塚和朗、北詰良雄、鈴木康平、木村麻衣子、藤岡友之、福田将義、藤井俊光、齋藤詠子、松岡克善、長堀正和、渡辺 守
2. 発表標題 クローン病評価における小腸内視鏡の有用性と限界.
3. 学会等名 第55回日本小腸学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大塚和朗、竹中健人、渡辺 守.
2. 発表標題 クローン病活動性モニタリングにおける小腸内視鏡とMREの役割
3. 学会等名 JDDW 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Matsuoka K, Fujii T, Nagahori M, Kimura M, Watanabe M.
2. 発表標題 Magnetic resonance enterography for small bowel mucosal healing in patients with Crohn ' s disease.
3. 学会等名 APDW2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujii T, Kitazume Y, Takenaka K, Kimura M, Matsuoka K, Nagahori M, Ohtsuka K, Watanabe M.
2. 発表標題 The 5-point MR enterocolonography classification based on endoscopic findings for activity assessment of Crohn's disease.
3. 学会等名 AOCC2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kento Takenaka, Kazuo Ohtsuka, Yoshio Kitazume, Katsuyoshi Matsuoka, Toshimitsu Fujii, Masakazu Nagahori, Maiko Kimura, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 Magnetic resonance evaluation for small bowel endoscopic remission in patients with crohn's disease
3. 学会等名 AOCC2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹中健人、大塚和朗、渡辺 守.
2. 発表標題 クローン病におけるシングルバルーン内視鏡所見と患者予後との関係に関する検討.
3. 学会等名 第93回日本消化器内視鏡学会総会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹中健人、大塚和朗、渡辺 守.
2. 発表標題 クローン病小腸病変に対するMRI によるEndoscopic remission 評価.
3. 学会等名 第103回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	土屋 輝一郎 (Tsuchiya Kiichiro) (40376786)	東京医科歯科大学・医学部附属病院・准教授 (12602)	

